

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2001-509780

(P2001-509780A)

(43)公表日 平成13年7月24日 (2001.7.24)

(51) Int.Cl.  
A 61 K 31/551  
9/08  
31/472  
31/496  
A 61 P 27/02

識別記号

F I  
A 61 K 31/551  
9/08  
31/472  
31/496  
A 61 P 27/02

マーク (参考)

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平9-523793  
(86) (22)出願日 平成8年12月20日 (1996.12.20)  
(85)翻訳文提出日 平成10年6月19日 (1998.6.19)  
(86)国際出願番号 PCT/US96/20197  
(87)国際公開番号 WO97/23222  
(87)国際公開日 平成9年7月3日 (1997.7.3)  
(31)優先権主張番号 60/009, 351  
(32)優先日 平成7年12月21日 (1995.12.21)  
(33)優先権主張国 米国 (U.S.)  
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,  
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L  
U, MC, NL, PT, SE), AU, CA, CN, J  
P, KR, MX, US

(71)出願人 アルコン ラボラトリーズ, インコーポレ  
イテッド  
アメリカ合衆国 テキサス 76134-2099,  
フォード ワース, サウス フリーウェイ  
6201  
(71)出願人 旭化成株式会社  
大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号  
(72)発明者 カビン,マイケル エイ.  
アメリカ合衆国 テキサス 76016, アー  
リントン, シルクウッド トレイル 3602  
(74)代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

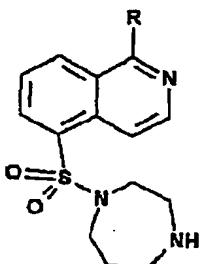
(54)【発明の名称】 緑内障および眼虚血の治療のための特定のイソキノリンスルホニル化合物の使用

## (57)【要約】

イソキノリンスルホニル化合物は、緑内障または他の虚  
血性眼疾患(例えば、網膜症または視神經症)を処置する  
ため的眼科組成物に使用される。これらの化合物は、眼  
血管を拡張し、IOPを低減し、そして視野の減損の進行  
を防止または減少させる。

## 【特許請求の範囲】

1. 治療に有効な量の以下の式の化合物、およびその薬学的に受容可能な塩；ならびにそのための眼科的に受容可能なキャリアーを含む、緑内障、眼高血圧、眼虚血、および関連疾病の処置のための眼科組成物：



(III)

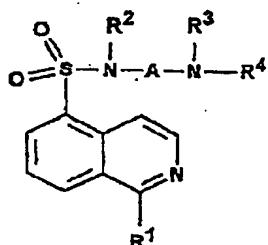
ここでR=HまたはOH。

2. 前記組成物が局所的な眼科組成物である、請求項1に記載の組成物。
3. R=Hである、請求項2に記載の組成物。
4. 前記化合物の最終組成物濃度が約0.001～約10.0重量%の間である、請求項3に記載の組成物。
5. 前記化合物の最終組成物濃度が約0.01～約3.0重量%の間であり、かつその薬学的に受容可能な塩が塩酸塩である、請求項4に記載の組成物。
6. 前記化合物の最終組成物濃度が約0.1～約2.0重量%の間である、請求項5に記載の組成物。
7. 前記組成物が、アニオン性粘膜擬態物ポリマーおよび細分割薬物キャリアー基質からなる群より選択される少なくとも1つの成分をさらに含む局所的組成物である、請求項1に記載の組成物。
8. 前記化合物の最終組成物濃度が約0.001～約10.0重量%の間であり；アニオニン性粘膜擬態物ポリマーおよび細分割薬物キャリアー基質の両方が存在し；該粘膜擬態物ポリマーの最終組成物濃度が約0.05～約8.0重量%の間であり；かつ、該細分割薬物キャリアー基質の最終組成物濃度が約0.05～約10.0重量%の間である、請求項7の組成物。

9. 前記組成物が、ゲル化ポリサッカライドおよび細分割薬物キャリアー基質からなる群より選択される少なくとも1つの成分をさらに含む局所的組成物である、請求項1に記載の組成物。

10. 前記化合物の最終組成物濃度が約0.001～約10.0重量%の間であり；ゲル化ポリサッカライドおよび細分割薬物キャリアー基質の両方が存在し；該ゲル化ポリサッカライドの最終組成物濃度が約0.1～約3.0重量%の間であり；かつ、該細分割薬物キャリアー基質の最終組成物濃度が約0.05～約10.0重量%の間である、請求項9の組成物。

11. 眼科的に有効な量の以下の式の化合物およびその薬学的に受容可能な塩；ならびにそのための眼科的に受容可能なキャリアーを含む組成物を患者に投与する工程を包含する、緑内障、眼高血圧、眼虚血、および関連疾病などのような症状のうち1つ以上を有する患者の緑内障、眼高血圧、眼虚血、および関連疾病を処置する方法：



(I).

ここで、R<sup>1</sup>は水素原子、塩素原子または水酸基を表し；そしてR<sup>1</sup>が水素原子を表す場合、

Aは、非置換もしくは1～6個の炭素原子を有するアルキル基で置換されたエチレン基、フェニル基またはベンジル基を表し、

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、互いに直接結合し、それにより非置換もしくは1～6個の炭素原子を有するアルキル基で置換されたトリメチレン基、フェニル基またはベンジル基を形成し、そして

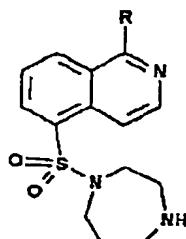
R<sup>4</sup>は、水素原子または1～6個の炭素原子を有するアルキル基を表し；そしてR<sup>4</sup>が塩素原子または水酸基を表す場合、

Aは、2～6個の炭素原子を有するアルキレン基を表し、該基は、非置換もしくは1～6個の炭素原子を有するアルキル基で置換され、

$R^2$ および $R^3$ は、互いに結合しておらず、それぞれ独立に水素原子または1～6個の炭素原子を有するアルキル基を表し、あるいは $R^2$ および $R^3$ は互いに結合し、それにより非置換もしくは1～6個の炭素原子を有するアルキル基で置換されたエチレン基、または非置換もしくは1～6個の炭素原子を有するアルキル基で置換されたトリメチレン基を形成し、そして

$R^4$ は、水素原子、1～6個の炭素原子を有するアルキル基またはアミジノ基を表す。

12. 眼科的に有効な量の以下の式の化合物およびその薬学的に受容可能な塩を含む組成物を患者に投与する工程を包含する、緑内障、眼高血圧、眼虚血、および関連疾病などのような症状のうち1つ以上を有する患者の緑内障、眼高血圧、眼虚血、および関連疾病を処置する方法：



(III)

ここでR=HまたはOH。

13. 前記化合物の投与が局所的に行われる、請求項12に記載の方法。

14. R=Hである、請求項12に記載の方法。

15. 前記化合物の最終組成物濃度が約0.001～約10.0重量%の間である、請求項14に記載の方法。

16. 前記化合物の最終組成物濃度が約0.01～約3.0重量%の間である、請求項15に記載の方法。

17. 前記化合物の最終組成物濃度が約0.1～約2.0重量%の間であり、かつその薬学的に受容可能な塩が塩酸塩である、請求項16に記載の方法。

18. 前記組成物が持続性の放出成分をさらに含む、請求項12に記載の方法。
19. 前記持続性の放出成分が、粘膜擬態物ポリマー、ゲル化ポリサッカライド、細分割薬物キャリアー基質、およびその組み合わせからなる群から選択される、請求項18に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****緑内障および眼虚血の治療のための、  
特定のアセチルセチリックスルホニル化合物の使用****【発明の背景】**

本発明は、一般に眼科学の分野に関する。特に、本発明は、視野の減損および緑内障を含むアセチルセチリックスルホニル化合物(眼内圧(IOP)を低下し、そして眼内血管を拡張する)を用いた目の疾患の処置に関する。

緑内障の根本的な原因は、現時点では完全に理解されていないが、緑内障は視神経の先端への損傷によって特徴付けられ、通常の視野の減損が伴う。緑内障の視野の減損に関する1つの危険因子は、上昇したIOPである。実際、歴史的には緑内障は、上昇したIOPを低下させる薬物および/または外科治療によって治療されてきた。上昇したIOPは、緑内障における視野の減損の進行の割合に積極的に関連しているが、視野の減損は、通常の範囲以内と考えられるIOPのレベルでも起り得る。したがって、他の因子は、単独で、または上昇したIOPに加えて、視野の減損の発生および進行の速度に影響し得る。

健康を保持し、通常に機能するためには、網膜および視神経の先端の線維(神経細胞)が栄養および酸素の適切な供給を受けなければならず、そして二酸化炭素および他の代謝老廃物が除去されなければならない。このことは、これらの組織中の微小循環によって達成される。本明細書中で使用したように、用語「微小循環」は、栄養のある血管(栄養、気体および老廃物がその壁を横切って移動する)を通る血流を指す。目への血流は、灌流圧(IOPを引いた全身血圧)に依存する。いくつかの組織は全身血圧の上昇が血管管腔の直径の減少を起こし得るように、灌流圧の範囲で血流を保持する(すなわち、自動制御する)能力を有する。逆に、このような組織での全身血圧の減少は、結果として血管の拡張を生じ得る。しかし、血管が最も拡大するようなレベルに灌流圧が低下する点がある。灌流圧が少しでも低下すれば、組織への血流の減少(虚血)が生じる。また虚血は、閉塞、血

管痙攣、増大した血管抵抗、または他の微小循環への干渉からも生じ得る。継続

的な虚血は、究極的には、組織の壊死または神経細胞のアボトーシスを生じ得る。視神經先端または網膜の場合、視覚機能障害の状態が、神経細胞の死滅に先だって起こり得る。したがって、虚血が、緑内障、または他のいくつかの虚血性網膜症あるいは視神經障害のために視神經線維の死滅に関係する場合、その予防により、死滅または機能の欠失から神経細胞を保護し得る。

特定のイソキノリンスルホニル化合物の血管拡張(vasodilatory)および鎮痙活性は、非眼組織に関して記載されてきた。例えば、EP 0 187371 B1(これは米国特許第4,678,783号に対応する)を参照のこと。これらの血管の性質は、ミオシン軽鎖キナーゼ活性の阻害と恐らく関連している。ミオシン軽鎖キナーゼは、血管平滑筋の収縮活性の興奮-収縮連関に必要な酵素である。この酵素の阻害は血流を増加させ得る平滑筋弛緩(すなわち、血管拡張)を生じる。

#### 発明の要旨

本発明者らは、脈絡膜、網膜および視神經先端への栄養血流を制限する微小循環障害が、視野の減損の進行に恐らく関係していると考える。いかなる理論にも拘束されないが、本発明者らは、眼血流を増強することによって酸素および栄養の送達を増強する化合物は、視神經先端の損傷の防止に有益であり得、次いで緑内障および虚血性視神經症に関連した視野の減損の進行を防止、または進行の速度を変化し得ることを主張する。

本発明は、緑内障(眼高血圧の有無に関わらず)および眼虚血(これらは網膜症および視神經症を生じ得る)の処置に有用な組成物および方法を提供する。この組成物は、視神經先端または網膜損傷の減少あるいは防止、ならびに正常レベルへのIOPの減少、およびそれによる視野の減損の軽減または防止に有効なイソキノリンスルホニル化合物を含む。

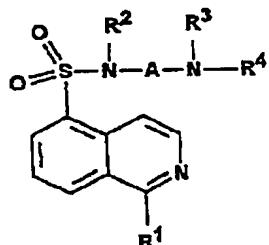
本発明の組成物および方法の別の実施態様において、上記組成物は粘膜擬態物(mucomimetic)ポリマー、ゲル化ポリサッカライド、細分割薬物キャリアー基質(以下に定義する)、またはこれらの成分の組み合わせをさらに含み得る。これらのさらなる成分は、快適性を増進する組成物を提供し、そして目への薬物の持続

的な放出および送達を提供する。

### 発明の詳細な説明

IOPの上昇は、緑内障性眼神経症の臨床の発現特性に関連する。視神経機能不全は、視神経先端の構造の圧力誘導性変化、および/または視神経先端および網膜への循環の減少の結果であり得る。血管抵抗および血流への影響に加えて、本発明者らはまた、特定のイソキノリンスルホニル化合物が眼内圧を低下させることを発見した。

本発明のイソキノリン化合物は、以下に示した式(I)の化合物、およびそれらの薬学的に受容可能な塩である。



(I)

ここで、 $R^1$  は水素原子、塩素原子または水酸基を表し；そして  $R^1$  が水素原子を表す場合、

Aは、非置換もしくは1～6個の炭素原子を有するアルキル基で置換されたエチレン基、フェニル基またはベンジル基を表し、

$R^2$  および  $R^3$  は、互いに直接結合し、それにより非置換もしくは1～6個の炭素原子を有するアルキル基で置換されたトリメチレン基、フェニル基またはベンジル基を形成し、そして

$R^4$  は、水素原子または1～6個の炭素原子を有するアルキル基を表し；そして  $R^1$  が塩素原子または水酸基を表す場合、

Aは、2～6個の炭素原子を有するアルキレン基を表し、該基は、非置換もし

くは1～6個の炭素原子を有するアルキル基で置換され、

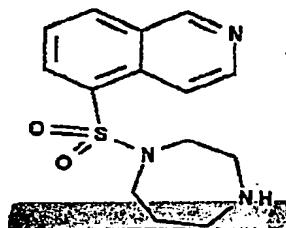
$R^2$  および  $R^3$  は、互いに結合しておらず、それぞれ独立に水素原子または1～6個の炭素原子を有するアルキル基を表し、あるいは  $R^2$  および  $R^3$  は互いに直接結合し、それにより非置換もしくは1～6個の炭素原子を有するアルキル基で置換さ

れたエチレン基、または非置換もしくは1～6個の炭素原子を有するアルキル基で置換されたトリメチレン基を形成し、そして

Rは、水素原子、1～6個の炭素原子を有するアルキル基またはアミジノ基を表す。

上記したアルキル基に関して、それらは直鎖状基または分岐鎖状基であり得る。これらの化合物およびこれらの合成方法は、米国特許第4,678,783号に開示されており、この全体の内容は本明細書中で参考として援用される。他のイソキノリンスルホニル誘導体およびこれらの合成方法は、米国特許第4,525,589号に開示されており、この全体の内容は本明細書中で参考として同様に援用される。

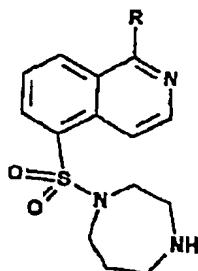
本発明の好ましいイソキノリンスルホニル化合物は、ヘキサヒドロ-1-(5-イソキノリノリニルスルホニル)-1H-1,4-ジアゼピン(または、1-(5-イソキノリンスルホニル)-ホモピペラジンとして知られる)であり、そして以下に示す化合物(II)およびその薬学的に受容可能な塩である。



(II)

最も好ましいのは化合物(II)の塩酸塩である。フアスジル(fasudil)、AT-8777およびGHA-1077として知られる化合物(II)の塩酸塩は、Asahi Chemical Industry Co., Ltd. (日本)によって製造される。

あるいは、化合物(II)およびその好ましい代謝産物は以下の式によって表され得る：



(III)

ここで、R=HまたはOHである。

一般に、局所的な投与のためには、約0.001～約10.0重量%(wt%)の間の量のイソキノリンスルホニル化合物が本発明の組成物に使用される。好ましくは約0.01～約3.0重量%の間で使用され、そして特に好ましくは約0.1～約2.0重量%の間の量で使用される。

本発明の組成物は、持続的な放出および/または快適性を提供する成分をさらに含み得る。そのような成分は、粘膜擬態物ポリマー、ゲル状ポリサッカライドおよび細分割薬物キャリアー基質を含む。これらの成分は、1990年3月27日に発行された米国特許第4,911,920号および1993年5月18日に発行された米国特許第5,212,162号に、より詳細に述べられている。これらの2つの特許の全体の内容は、本明細書中で参考として援用される。本発明の目的に関して、用語「粘膜擬態物ポリマー」はカルボマー(以下に述べる)、ムコポリサッカライド(例えば、ヒアルロン酸およびコンドロイチン硫酸)およびセルロースポリマー(例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびヒドロキシプロピルセルロース)を包含する。

本発明において有用な、好ましい粘膜擬態物ポリマーはアニオン性で、そして約50,000～6,000,000ダルトンの間の分子量を有する。これらの好ましいポリマーはカルボン酸官能基を有し、そして好ましくは官能基当たり2～7個の間の炭素原子を含むものとして特徴付けられる。眼科用のポリマー分散物の調製の間に形成されるゲルは、約1,000～約300,000センチポアズ(cps)の間の粘度を有する

。適切なポリマーはカルボキシビニルポリマー、好ましくはカルボマー(例えば  
、C

ARBOPOL®(Goodrich Co., Cleveland, Ohio)と呼ばれるものである。特に好ま  
しくは、CARBOPOL®934および940である。このようなポリマーは、組成物の所望  
の粘度に依存して約0.05～約8.0重量%の間の量で典型的に使用される。流動可  
能な液体組成物は一般に、約0.05～約2.0重量%の間の量のポリマーを含む。

本明細書中で使用されるように、用語「細分割薬物キャリアー基質」(または  
「DCS」)は、選択的吸着または薬物分子との結合が可能な細分割固体、コロイド  
粒子、または可溶性ポリマーおよび/または高分子電解質を意味する。DCSの例は  
以下の物を含むが、これに制限されない：細分割シリカ(例えば、燻したシリカ  
、ケイ酸塩およびペントナイト)；イオン交換樹脂(これは本来陰イオン性、陽イ  
オン性または非イオン性であり得る)；および可溶性ポリマー(例えば、アルギ  
ン酸、ペクチン、可溶性カラゲナン、CARBOPOL®、およびポリスチレンスルホン

酸)。一般に、DCS成分は、約0.05～約10.0重量%の範囲の水準で使用される。粒  
子性のDCSに関して、平均粒子サイズ直径は約1～約20ミクロンの範囲である。D  
CSの量およびその性質(例えば、架橋の量、粒子サイズ)は、選択された薬物に対  
して所望の時間放出プロフィールを得るために変更され得る。

好ましいDCSはイオン交換樹脂である。クロマトグラフィーに使用されるいく  
つかの樹脂は、本発明の組成物中の薬物を結合するのに理想的なDCSとなる。こ  
のような樹脂は、容易に入手可能で、例えば、Rohm & Haas(Philadelphia, Penn  
sylvania)からAMBERLITE®と言う名で、およびDow Chemical Co. (Midland, Mich  
igan)からDOWEX®と言う名で市販されている。樹脂で市販されている状態の平均  
粒子サイズ直径は、約40～約150ミクロンである。このような市販されている粒  
子は、公知技術に従ってボールミルすることにより約1.0～約25ミクロンの範囲  
の粒子サイズまで、最も簡単に小径化される。好ましくは、得られた球状粒子の  
少なくとも95%は、20ミクロン未満の直径を有する。代表的には、このイオン交

換樹脂は、約0.05～約10.0重量%の間の量で存在し、そして約1～約20ミクロン

の間の平均粒子サイズ直径を有する。

上記した主成分に加えて、本発明の組成物はさらに種々の処方成分(例えば、抗菌防腐剤および緊張剤)を含み得る。適切な抗菌防腐剤の例は以下のものを含む：塩化ベンザルコニウム、チメロサール、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸ジナトリウム、ソルビン酸、ポリクアテルニウム1および当業者に同等に周知の他の試剤。このような防腐剤は、利用される場合、代表的には約0.001～約1.0重量%の間の量で用いられる。処方物の緊張度または重量モル浸透圧濃度を調節するために利用され得る適切な試剤の例は、以下のものを含む：塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、デキストロース、グリセリン、およびプロピレングリコール。このような試剤は、利用される場合、代表的には約0.1～約10.0重量%の間の量で用いられる。

当業者によって理解されるように、この組成物は、局所的な眼への送達(溶液、懸濁液、エマルジョン、ゲルおよび浸食性固体眼インサートを含む)に適切な種々の投与形態で処方され得る。この組成物は、好ましくは水性で、pHが約3.5～約8.0の間であり、そしてキログラムあたり約280～約320ミリオスモル(m0sm/kg)の間の重量モル浸透圧濃度を有する。

また、本発明の組成物は、非水性処方物(例えば、実質的に非水性の液体、実質的に非水性の半固体組成物、および固体組成物またはデバイス)も含み得る。

第1の種類、実質的に非水性の液体は、以下のものの1つ以上に溶解または懸濁したイソキノリンスルホニル化合物を含む：植物油および鉱物油(例えば、液状ワセリン、コーン油、ヒマシ油、ゴマ油、およびピーナッツ油)；トリグリセリド(例えば、食料品および化粧品に一般に用いられるカプリン/カプリルトリグリセリド)；液体ラノリンおよびラノリン誘導体；ならびにパーカルオロハイドロカーボン。第2の種類、半固体組成物は、以下のものの1つ以上に溶解または懸濁したイソキノリンスルホニル化合物を含む：種々のタイプのワセリン、(例えば、白色、黄色、赤色、など)；ラノリンおよびラノリン誘導体；炭化水素ベースを有するゲル状鉱物油(例えば、PLASTIBASE®)；ワセリンとエチレンカーボネ

ートとの混合物；界面活性剤およびポリグリコールを組み合わせたワセリン(例えば、ポリオキシル40ステアレートおよびポリエチレングリコール)。

第3の種類、固体組成物またはデバイスは、(i)眼の結膜囊に挿入され、後に除去される非浸食性デバイス(例えば、Alza型拡散または浸透圧制御ポリマー膜；および(ii)結膜囊から除去する必要のない生体浸食性ポリマー(例えば、本質的に無水であるが水溶性のポリマーおよび樹脂(例えば、セルロース、多価カルボン酸など)と関連するイソキノリンスルホニル化合物を含む。特に好ましいのは、米国特許第4,540,408号(Lloyd)および米国特許第4,730,013号(Bondiら)に詳細に記載された生体浸食性インサートである。ここで、本発明のイソキノリンスルホニル化合物は、本質的にポリビニルアルコールからなる非水性マトリックスに運ばれる。これら2つの特許の内容全体は、本明細書中で参考として援用される。

当業者にさらに理解されるように、また本発明のイソキノリンスルホニル化合物は、眼内、眼周囲または全身(非経口または経口)でも投与され得る。

眼内または眼周囲投与は、眼科手術で使用される外科洗浄溶液中にイソキノリンスルホニル化合物を取り込むことによって、または好ましくは、ガラス体内もしくは眼周囲への注射によって行われ得る。このような注射治療は、代表的には、処置する片目あたり、約0.1nM～約1 mM(約0.02ng～500 μg)のイソキノリンスルホニル化合物が必要である。好ましくは、片目あたり約200nM～約160 μM(約40 ng～80 μg)の間が、このような治療に使用される。

全身投与の好ましい経路は、経口および静脈内投与である。本発明によるイソキノリンスルホニル化合物の経口投与は、代表的には、1日当たり1～4回で、約1.0～約1000mgの範囲である。経口投与の好ましい用量範囲は、1日当たり2～3回で、約10～約250mgである。本発明によるイソキノリンスルホニル化合物の静脈内投与は、代表的には、1日当たり1～4回で、約0.01～約100mgの範囲である。静脈内投与の好ましい用量範囲は、1日当たり2～3回で、約1.0～約30mgである。

本発明はまた、緑内障および他の眼疾患ならびに視野の減損に関わる異常を処置する方法に関する。この処置は、局所的に、眼内に、眼周囲に、または全身に

治療的有効量のイソキノリンスルホニル化合物を投与することにより行われ得る。好ましい方法は、治療的有効量の本発明による組成物を、罹患した患者の眼に局所的に施すことを含む。投与の頻度および量は、種々の臨床的因素を基にして臨床家により決定される。好ましい方法は、代表的には、必要に応じて罹患した眼に、好ましくは、1日に1～3回、1～2滴(または、当量の固体もしくは半固体投与形態)の局所的な施用を含む。

以下の実施例は、本発明の種々の局面をさらに例示するために表されるが、いかなる点においても、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

#### 【実施例1】

化合物II(ファスジルレビドロクロライドまたはファスジルそのものとしても知られる)の塩酸塩を、眼高血圧のサル、ニュージーランドアルビノ(New Zealand Albino; NZA)およびダッチベルテッド(Dutch Belted; DB)のウサギの眼に局所的に投与した。結果を表1に示す。表示のように、化合物IIは、眼が正常血圧および(レバーザー誘導した)高血圧の両方のサルのIOPを効果的に低減した。NZAウサギでは、IOPは、4時間の投与応答の間、ベースライン未満に顕著に低下した。また、化合物IIは、DBウサギのIOPも低減した；しかし、IOPの減少は、NZAウサギでの研究のように持続しなかった。

表1.

眼高血圧および正常血圧のサル、ニュージーランドアルビノおよびダッチベルテッドウサギでのIOP低減におけるファスジルの効果

動物モデル	ベースライン IOP (mmHg)	ベースラインからの変化(%)				
		1時間	2時間	3時間	4時間	6時間
レーザー照射 MIOP (n=9) †	32.1±3.2	21.9±6.7↓	--	14.6±6.5↓	--	23.4±4.4↓
レーザー照射 MIOP (n=9)	38.2±3.3	15.9±6.8↓	--	16.1±4.8↓	--	7.1±4.9↓
正常MIOP (n=9)	20.4±1.4	18.9±5.5↓	--	21.7±5.2↓	--	11.1±5.3↓
ダッヂベルテッドウサギ (n=7) † †	37.4±0.6	33.7±2.1↓	18.0±3.7↓	10.8±5.2↓	6.6±3.9↓	--
ダッヂベルテッドウサギ (n=7) † †	32.1±0.4	33.1±2.7↓	25.2±3.5↓	16.7±3.9↓	11.7±4.0↓	--
NZAウサギ (n=7) † †	27.2±0.3	36.2±3.7↓	35.5±3.6↓	26.1±3.9↓	22.5±3.8↓	--

全ての薬物を、 $500 \mu\text{g}$  ( $2 \times 25 \mu\text{l}$ ) の用量で、局所的用法で眼に投与した。ファスジルを、0.01% 塩化ベンザルコニウムを含むリン酸塩緩衝化生理食塩水中に処方した。†コントロールの処置しなかった眼正常血圧の眼、またはビヒクルで処置した眼高血圧の眼には、IOPにベースライン値からの顕著な変化が観察されなかった。††コントロールの処置しなかった眼には、IOPにベースライン値からの顕著な変化が観察されなかった。

MIOP=サル眼内血圧 n=研究した動物被験体数

### 実施例2

化合物II(塩酸塩)を、ダッヂベルテッド(DB)ウサギの眼に、75および $150 \mu\text{g}$ の用量で局所的に投与した。この結果を表2に示す。

表2.

ダッヂベルテッドウサギのIOPにおけるファスジルの用量応答の研究

化合物	ベースライン IOP(mmHg)	ベースラインからの変化(%)				
		0.5時間	1時間	2時間	3時間	4時間
グループ1 ファスジル 150 μg OD	33.0±0.8	8.8±3.8↓	11.5±3.2↓	14.6±3.5↓	3.4±2.7↓	0.5±3.2↑
グループ1 ビヒクル OS	33.8±0.6	3.6±1.9↓	3.7±2.4↓	5.7±2.6↓	0±2.4↓	2.1±3.2↑
グループ2 ファスジル 75 μg OD	34.3±0.8	3.2±2.8↓	3.3±2.8↓	1.7±2.7↓	5.2±2.2↓	2.9±2.1↓
グループ2 ビヒクル OS	33.8±0.6	1.1±0.6↑	5.9±2.6↑	6.0±3.9↑	4.5±1.9↑	1.9±3.4↑

全ての薬物を、局所的用法( $1 \times 30 \mu\text{l}$ )で眼に投与した。全ての化合物を0.01% 塩化ベンザルコニウムを含むリン酸塩緩衝化生理食塩水中に処方した。N=6動物 /グループ；OD=薬物処置した眼；OS=ビヒクル処置したコントロールの眼

### 実施例3

実施例2の記載と類似の用量研究を、NZAウサギについて行った。化合物II(塩酸塩)を、50、125および250  $\mu\text{g}$ の用量で局所眼方法により投与した。この研究の結果を表3に示す。

表3.

ニュージーランドアルビノウサギのIOPにおけるファスジルの用量応答の研究

化合物	ベースライン IOP (mmHg)	ベースラインからの変化(%)				
		0.5時間	1時間	2時間	3時間	4時間
グループ1 ファスジル 250 μg OD	20.6±0.3	5.5±6.7↓	21.1±5.4↓	24.9±6.1↓	25.1±4.1↓	16.3±4.0↓
グループ2 ビヒクル OS	21.2±.5	1.1±3.7↓	4.4±3.4↑	2.7±3.2↑	2.7±3.9↑	5.4±3.6↑
グループ2 ファスジル 125 μg OD	20.4±.7	2.8±3.8↑	11.6±2.9↓	11.0±4.7↓	7.0±4.8↓	5.1±2.7↓
グループ2 ビヒクル OS	21.3±.6	5.3±2.6↑	8.3±6.0↑	7.3±4.6↑	7.2±5.3↑	17.1±6.5↑
グループ3 ファスジル 50 μg	21.3±.5	1.6±3.0↓	3.2±3.1↑	2.1±4.7↑	1.7±4.3↓	10.8±5.7↑
グループ3 ビヒクル OS	21.4±.8	6.7±4.1↑	9.1±1.7↑	3.6±3.3↑	9.8±7.6↑	7.4±4.5↑

全ての薬物を、局所的用法( $1 \times 30 \mu l$ )で眼に投与した。全ての化合物を0.01% 塩化ベンザルコニウムを含むリン酸塩緩衝化生理食塩水中に処方した。N=6 動物 / グループ；OD=薬物処置した眼；OS=ビヒクル処置したコントロールの眼

#### 実施例4

IOP減少の規模および期間についての化合物IIの繰り返し投与の効果を、眼正常血圧のサルで研究した。表4に示すように、10分間隔での3回投与された、全量900  $\mu g$ の化合物II(塩酸塩)で、顕著なIOP減少が生じた。

表4.

眼正常血圧のカニクイザルのIOPにおけるファスジルの繰り返し投与の効果

化合物	ベースライン IOP (mmHg)	ベースラインからの変化(%)		
		1時間	3時間	5時間
ファスジル 900 μg OS	20.6±0.8	23.1±2.8↓	23.1±3.3↓	19.8±3.2↓
ビヒクル 3×30 μl OS	20.2±0.8	4.1±1.8↓	0.3±4.4↑	1.1±3.7↓

ファスジルを、局所的に3×30 μl(1×30 μl、10分間隔)投与した。薬物処置についてN=10、およびビヒクル処置についてN=5。ファスジルを0.01%塩化ベンザルコニウムを含むリン酸塩緩衝化生理食塩水中に処方した。

### 実施例5

#### 眼局所処方物

成分	% (w/v)
化合物II(塩酸塩)	1.5
塩化ベンザルコニウム	0.01
リン酸塩緩衝化生理食塩水	加えて100%とするのに十分な量

### 実施例6

#### 持続性放出を伴う局所的眼科処方物

成分	% (w/v)
化合物II(塩酸塩)	1.0
Carbomer934P または Carbomer974P	0.5
NaCl	0.4
マンニトール	2.4
エデト酸ジナトリウム	0.01
BAC	0.01
注入用水	加えて100%とするのに十分な量
pH調整用NaOHまたはHCl	十分な量

### 実施例7

#### 全身性処方物(経口)

成分	重量比
化合物II(塩酸塩)	50
クエン酸ナトリウム	20
アルギン酸	5
ポリビニルピロリドン	15
ステアリン酸マグネシウム	5

調製：乾燥組成物は完全に混合され、錠剤は得られた混合物から押し抜きされ、この各錠剤は、10mgの化合物II(塩酸塩)を含むようなサイズである。

### 実施例8

眼内または眼周囲処方物  
(眼周囲注射のためのガラス体内用)

成分	% (w/v)
化合物II(塩酸塩)	0.002
滅菌平均化塩類溶液	加えて100%とするのに十分な量

### 実施例9

処置方法(局所的)

上昇したIOPおよび/または視野の減損を罹患する患者を、実施例5の処方物の局所的投与により処置する。1滴(30μl)の処方物を、罹患した眼に1日に1～4回投与し、それによってIOPおよび/または視野の減損の進行を減少させる。

### 実施例10

処置方法(全身)

上昇したIOPおよび/または視野の減損を罹患する患者を、実施例7の処方物の経口投与により処置する。1錠以上の処方物を、経口で1日に1～4回投与し、それによってIOPおよび/または視野の減損の進行を減少させる。

### 実施例11

処置方法(眼内または眼周囲)

上昇したIOPおよび/または視野の減損を罹患する患者を、実施例8の処方物の

ガラス体内または眼周囲投与により処置する。10~25マイクロリットルの処方物を、罹患した眼に月に1回投与し、それによってIOPおよび/または視野の減損の進行を減少させる。

### 実施例12

他のイソキノリンスルホンアミドを、ニュージーランドアルビノ(NZA)ウサギの眼に局所的に投与した。この結果を以下の表5に示す。

表5.

NZAウサギのIOPにおける他のイソキノリンスルホンアミドの効果

化 合 物	ベースライン IOP (mmHg)	ベースラインからの変化%		
		1 hr	3 hr	5 hr
	20.4±0.8	14.6±2.6 ↓	7.2±4.1 ↓	0.9±3.5 ↑
	19.5±0.5	7.7±4.3 ↓	14.5±0.5 ↓	0.8±2.3 ↓
	15.6±0.5	16.8±5.7 ↑	16.0±5.7 ↑	37.0±4.1 ↑
	16.2±0.3	9.9±3.5 ↓	9.4±1.9 ↓	3.3±3.8 ↑

全ての薬物を、用量 $500 \mu\text{g}$ ( $2 \times 25 \mu\text{l}$ )で、局所的に眼に投与した。全ての化合物を、0.01%塩化ベンザルコニウムを含むリン酸塩緩衝化生理食塩水中に処方し、そして全ての例においてN=7であった。

本発明は、特定の実施態様を参照して記載されている；しかし、本発明が、その精神または本質的な特徴から離れることなく、他の特定の形態またはその変更で実施され得ることが理解されるべきである。したがって、上記した実施態様は

- 、全ての点において例示であり、そして制限するものではなく、本発明の範囲は
- 、前述の詳細な説明よりもむしろ添付した請求の範囲によって示されると考えられる。

(○)

(○)

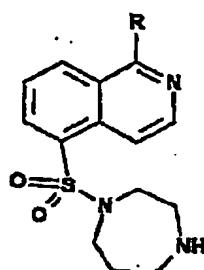
## 【手続補正書】

【提出日】平成10年8月7日(1998.8.7)

## 【補正内容】

請求の範囲

1. 治療に有効な量の以下の式の化合物、およびその薬学的に受容可能な塩；ならびにそのための眼科的に受容可能なキャリアーを含む、緑内障、眼高血圧、眼虚血、および関連疾病の処置のための眼科組成物：



(III)

ここでR=HまたはOH。

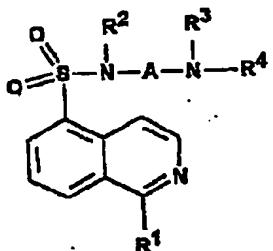
2. 前記組成物が局所的な眼科組成物である、請求項1に記載の組成物。
3. R=Hである、請求項2に記載の組成物。
4. 前記化合物の最終組成物濃度が約0.001～約10.0重量%の間である、請求項3に記載の組成物。
5. 前記化合物の最終組成物濃度が約0.01～約3.0重量%の間であり、かつその薬学的に受容可能な塩が塩酸塩である、請求項4に記載の組成物。
6. 前記化合物の最終組成物濃度が約0.1～約2.0重量%の間である、請求項5に記載の組成物。
7. 前記組成物が、アニオン性粘膜擬態物ポリマーおよび細分割薬物キャリアー基質からなる群より選択される少なくとも1つの成分をさらに含む局所的組成物である、請求項1に記載の組成物。
8. 前記化合物の最終組成物濃度が約0.001～約10.0重量%の間であり；アニオニン性粘膜擬態物ポリマーおよび細分割薬物キャリアー基質の両方が存在し；該粘

膜擬態物ポリマーの最終組成物濃度が約0.05～約8.0重量%の間であり；かつ、該細分割薬物キャリアー基質の最終組成物濃度が約0.05～約10.0重量%の間である、請求項7の組成物。

9. 前記組成物が、ゲル化ポリサッカライドおよび細分割薬物キャリアー基質からなる群より選択される少なくとも1つの成分をさらに含む局所的組成物である、請求項1に記載の組成物。

10. 前記化合物の最終組成物濃度が約0.001～約10.0重量%の間であり；ゲル化ポリサッカライドおよび細分割薬物キャリアー基質の両方が存在し；該ゲル化ポリサッカライドの最終組成物濃度が約0.1～約3.0重量%の間であり；かつ、該細分割薬物キャリアー基質の最終組成物濃度が約0.05～約10.0重量%の間である、請求項9の組成物。

11. 眼科的に有効な量の以下の式の化合物およびその薬学的に受容可能な塩；ならびにそのための眼科的に受容可能なキャリアーを含む、緑内障、眼高血圧、眼虚血、および関連疾病などのような症状のうち1つ以上を有する患者の緑内障、眼高血圧、眼虚血、および関連疾病を処置するための組成物：



(I)

ここで、R<sup>1</sup>は水素原子、塩素原子または水酸基を表し；そしてR<sup>2</sup>が水素原子を表す場合、

Aは、非置換もしくは1～6個の炭素原子を有するアルキル基で置換されたエチレン基、フェニル基またはベンジル基を表し、

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、互いに直接結合し、それにより非置換もしくは1～6個の炭素原子を有するアルキル基で置換されたトリメチレン基、フェニル基またはベンジル基を形成し、そして

$R^1$  は、水素原子または1～6個の炭素原子を有するアルキル基を表し；そして $R^1$  が塩素原子または水酸基を表す場合、

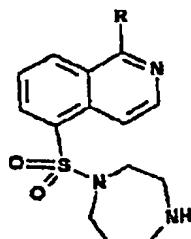
$A$  は、2～6個の炭素原子を有するアルキレン基を表し、該基は、非置換もしくは1～6個の炭素原子を有するアルキル基で置換され、

$R^2$  および $R^3$  は、互いに結合しておらず、それぞれ独立に水素原子または1～6個の炭素原子を有するアルキル基を表し、あるいは $R^2$  および $R^3$  は互いに直接結合し、それにより非置換もしくは1～6個の炭素原子を有するアルキル基で置換されたエチレン基、または非置換もしくは1～6個の炭素原子を有するアルキル基で置換されたトリメチレン基を形成し、そして

$R^4$  は、水素原子、1～6個の炭素原子を有するアルキル基またはアミジノ基を

表す。

1 2. 眼科的に有効な量の以下の式の化合物およびその薬学的に受容可能な塩を含む、緑内障、眼高血圧、眼虚血、および関連疾病などのような症状のうち1つ以上を有する患者の緑内障、眼高血圧、眼虚血、および関連疾病を処置するための組成物：



(III)

ここで $R=H$ または $OH$ 。

1 3. 前記化合物の投与が局所的に行われる、請求項1 2に記載の組成物。

1 4.  $R=H$ である、請求項1 2に記載の組成物。

1 5. 前記化合物の最終組成物濃度が約0.001～約10.0重量%の間である、請求項1 4に記載の組成物。

1 6. 前記化合物の最終組成物濃度が約0.01～約3.0重量%の間である、請求項1 5に記載の組成物。

17. 前記化合物の最終組成物濃度が約0.1～約2.0重量%の間であり、かつその薬学的に受容可能な塩が塩酸塩である、請求項16に記載の組成物。

18. 前記組成物が持続性の放出成分をさらに含む、請求項12に記載の組成物。

19. 前記持続性の放出成分が、粘膜擬態物ポリマー、ゲル化ポリサッカライド、細分割薬物キャリアー基質、およびその組み合わせからなる群から選択される、請求項18に記載の組成物。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Appl. No.  
PCT/US 96/20197

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/55 A61K31/495 A61K31/47 A61K9/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Description of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93 23082 A (ALCON LAB INC) 25 November 1993 see claim 10 ---	1-19
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 9601 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 96-003284 XP002030534 & JP 07 277 979 A (ASAHI KASEI KOGYO KK) , 24 October 1995 see abstract ---	1-10
Y	WO 95 15958 A (ALCON LAB INC) 15 June 1995 * p.5, 1.6 & p.6, 1.1-5; claims * ---	1-19 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
'E' earlier document but published on or after the international filing date		
'L' document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
'Z' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
6 May 1997	22.05.97	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5810 Patrimonium 2 NL - 2200 HV Rijswijk TEL (+31-70) 340-3020, TX 31 651 epo nl FAX (+31-70) 340-3016	Authorized officer Uiber, P	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Int. Search Application No  
PCT/US 96/20197

**C(Commission) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation, of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p><b>DRUGS OF THE FUTURE.</b>      vol. 17, no. 12, 1992.      page 1132/1133 XP000617424 "FASUDIL      HYDROCHLORIDE ERIL ANTIVASOSPASTIC      INTRACELLULAR CALCIUM ANTAGONIST"      see the whole document</p> <p>-----</p>	1-19

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l. Search Application No.  
PCT/US 96/20197

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9323082 A	25-11-93	AU 4246793 A CA 2131101 A EP 0639986 A JP 7508030 T		13-12-93 25-11-93 01-03-95 97-09-95
WO 9515958 A	15-06-95	AU 1336895 A BR 9406080 A CA 2153979 A CN 1117292 A EP 0682664 A FI 953748 A JP 8507546 T NO 953093 A		27-06-95 06-02-96 15-06-95 21-02-96 22-11-95 07-08-95 13-08-96 09-10-95

---

フロントページの続き

(51) Int.CI. 識別記号 F I テーマコード(参考)  
A 6 1 P 27/06 A 6 1 P 27/06

(72) 発明者 デサンティス, ルイス エム., ジュニア  
アメリカ合衆国 テキサス 76109, フォ  
ート ワース, ウィントン テラス ウエ  
スト 2316